

**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 221/12, A61K 31/47</b></p>	<b>A1</b>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/28131</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. August 1997 (07.08.97)</p>						
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP97/00402</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 30. Januar 1997 (30.01.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">196 03 321.7</td> <td style="width: 30%;">31. Januar 1996 (31.01.96)</td> <td style="width: 40%; text-align: right;">DE</td> </tr> <tr> <td>96101791.0</td> <td>8. Februar 1996 (08.02.96)</td> <td style="text-align: right;">EP</td> </tr> </table> <p>(34) Länder für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht worden ist: <span style="float: right;">AT usw.</span></p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).</b></p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): <b>AM-SCHLER, Hermann; Hohenhewenstrasse 19, D-78315 Radolfzell (DE). FLOCKERZI, Dieter; Ackerweg 26, D-78476 Allensbach (DE). ULRICH, Wolf-Rüdiger; Hebelstrasse 3, D-78464 Konstanz (DE). BÄR, Thomas; Blarerstrasse 16, D-78462 Konstanz (DE). MARTIN, Thomas; Sonnenbühlstrasse 73, D-78464 Konstanz (DE). SCHUDT, Christian; Ringstrasse 49, D-78465 Konstanz (DE). HATZELMANN, Armin; Alter Wall 3, D-78467 Konstanz (DE). BEUME, Rolf; Bohlstrasse 13, D-78465 Konstanz (DE). HÄFNER, Dietrich; Beethovenstrasse 5, D-78464 Konstanz (DE). BOSS, Hildegard; Staader Thalweg 4, D-78464 Konstanz (DE). KLEY, Hans-Peter; Im Weinberg 3b, D-78476 Allensbach (DE). GOEBEL, Karl-Josef; Im Kirchental 12, D-78315 Radolfzell (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>GUTTERER, Beate [DE/DE]; Allensbacher Strasse 6b, D-78476 Allensbach (DE).</b></p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).</b></p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b></p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </div> </div>			196 03 321.7	31. Januar 1996 (31.01.96)	DE	96101791.0	8. Februar 1996 (08.02.96)	EP
196 03 321.7	31. Januar 1996 (31.01.96)	DE						
96101791.0	8. Februar 1996 (08.02.96)	EP						

(54) Title: **NEW PHENANTHRIDINES**

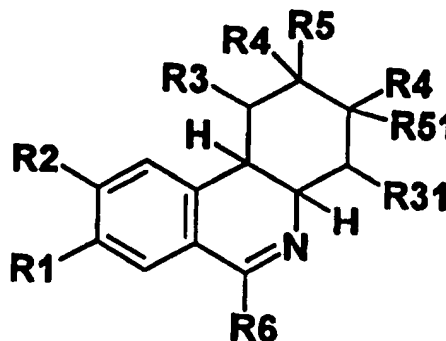
(54) Bezeichnung: **NEUE PHENANTHRIDINE**

(57) Abstract

Compounds of formula (I), where R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>51</sub> and R<sub>6</sub> have the meanings given in the description, are new active bronchial therapeutic agents.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>51</sub> und R<sub>6</sub> die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sind neue wirksame Bronchialtherapeutika.



(I)

BEST AVAILABLE COPY

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

## Neue Phenanthridine

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue 6-Phenylphenanthridine, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

### Bekannter technischer Hintergrund

In Chem. Ber. 1939, 72, 675-677, J. Chem. Soc., 1956, 4280-4283 und J. Chem. Soc. (C), 1971, 1805-1808 wird die Synthese von 6-Phenylphenanthridinen beschrieben.

### Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß die nachfolgend näher beschriebenen neuen Phenanthridine überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt),  
worin

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

oder worin

R1 und R2 gemeinsam eine 1-2C-Alkylendioxygruppe bedeuten,

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R31 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-4C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei  
R7 COOR71 oder CON(R72)R73 bedeutet und  
R71 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet und  
R72 und R73 unabhängig voneinander  
Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeuten,  
sowie die Salze dieser Verbindungen.

1-4C-Alkoxy steht für Reste, die neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthalten. Beispielsweise seien genannt der Butoxy-, iso-Butoxy-, sec.-Butoxy-, tert.-Butoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und bevorzugt der Ethoxy- und Methoxyrest.

3-7C-Cycloalkoxy steht beispielsweise für Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy und Cycloheptyloxy, wovon Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy und Cyclopentyloxy bevorzugt sind.

3-7C-Cycloalkylmethoxy steht beispielsweise für Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Cyclopentylmethoxy, Cyclohexylmethoxy und Cycloheptylmethoxy, wovon Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy und Cyclopentylmethoxy bevorzugt sind.

Als ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy seien beispielsweise der 1,2,2-Trifluorethoxy-, der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropoxy-, der Perfluorethoxy-, der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der Trifluormethoxy-, insbesondere der 2,2,2-Trifluorethoxy- und bevorzugt der Difluormethoxyrest genannt.

1-4C-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl- und bevorzugt der Ethyl- und Methylrest.

1-2C-Alkylendioxy steht beispielsweise für den Methylendioxy-(-O-CH<sub>2</sub>-O-) und den Ethylendioxyrest (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-).

Haben R3 und R31 gemeinsam die Bedeutung 1-4C-Alkylen, so sind die Positionen 1 und 4 in Verbindungen der Formel I durch eine 1-4C-Alkylenbrücke miteinander verknüpft, wobei 1-4C-Alkylen für geradkettige oder verzweigte Alkylenreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht. Beispielsweise seien die Reste Methylen (-CH<sub>2</sub>-), Ethylen (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), Trimethylen (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1,2-Dimethylethylen [-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-] und Isopropyliden [-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-] genannt.

Wenn R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bedeuten, dann sind die Kohlenstoffatome in den Positionen 2 und 3 der Verbindungen der Formel I über eine Doppelbindung miteinander verknüpft.

1-7C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Heptyl-, Isoheptyl-(2-Methylhexyl-), Hexyl-, Isohexyl- (2-Methylpentyl-), Neohexyl- (2,2-Dimethylbutyl-), Pentyl-, Isopentyl- (3-Methylbutyl-), Neopentyl- (2,2-Dimethylpropyl-), Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

3-7C-Cycloalkyl steht für den Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und Cycloheptylrest. Bevorzugt seien die 3-5C-Cycloalkylreste Cyclopropyl, Cyclobutyl und Cyclopentyl genannt.

3-7C-Cycloalkylmethyl steht für einen Methylrest, der durch einen der vorstehend genannten 3-7C-Cycloalkylreste substituiert ist. Bevorzugt seien die 3-5C-Cycloalkylmethylreste Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl und Cyclopentylmethyl genannt.

Der Substituent R7 kann in jeder geeigneten Position am Phenylring angebunden sein. Insbesondere bevorzugt ist die Anbindung des Substituenten R7 in 4-Position des Phenylrings.

Als beispielhafte durch R7 substituierte Phenylreste seien genannt 4-Carboxyphenyl, 3-Carboxyphenyl, 4-Methoxycarbonylphenyl, 3-Methoxycarbonylphenyl, 2-Methoxycarbonylphenyl, 4-Ethoxycarbonylphenyl, 3-Ethoxycarbonylphenyl, 2-Ethoxycarbonylphenyl, 4-(N-Methylaminocarbonyl)phenyl, 3-(N-Methylaminocarbonyl)phenyl, 4-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)phenyl, 4-Carbamoylphenyl und 3-Carbamoylphenyl.

Hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, worin

R1 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R31 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-2C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,  
R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei  
R7 COOR71 oder CON(R72)R73 bedeutet und  
R71 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet und  
R72 und R73 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-7C-Alkyl bedeuten,  
sowie die Salze dieser Verbindungen.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, worin

R1 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R31 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-2C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R7 COOR71 oder CON(R72)R73 bedeutet und

R71 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet und

R72 und R73 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen

R1 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,

R2 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,

R3 und R31 Wasserstoff bedeuten,

R4 Wasserstoff bedeutet,

R5 und R51 Wasserstoff bedeuten,

R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R7 COOR71 oder CON(R72)R73 bedeutet und

R71 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R72 Wasserstoff bedeutet und

R73 1-4C-Alkyl bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Eine Ausgestaltung der bevorzugten Verbindungen der Formel I sind solche, in denen

R1 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,

R2 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,

R3 und R31 Wasserstoff bedeuten,

R4 Wasserstoff bedeutet,

R5 und R51 Wasserstoff bedeuten,

R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R7 COOR71 bedeutet und

R71 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I - je nach Substitution - alle Säureadditionssalze oder alle Salze mit Basen in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren und Basen. Als solche eignen sich einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Andererseits kommen auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Alkali- (Lithium-, Natrium-, Kalium-) oder Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidinumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt.

Bei den Verbindungen der Formel I handelt es sich um chirale Verbindungen mit Chiralitätszentren in den Positionen 4a und 10b und je nach Bedeutung der Substituenten R3, R31, R4, R5 und R51 weiteren Chiralitätszentren in den Positionen 1,2,3 und 4. Die Erfindung umfaßt daher alle denkbaren reinen Diastereomeren und reinen Enantiomeren als auch deren Gemische in jedem Mi-

schungsverhältnis, einschließlich der Racemate. Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, in denen die Wasserstoffatome in den Positionen 4a und 10b cis-ständig zueinander sind. Insbesondere bevorzugt sind dabei die reinen cis-Diastereomeren und die reinen cis-Enantiomeren als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis und einschließlich der Racemate. Bevorzugt genannt seien dabei die (-)-cis-Enantiomeren.

Die Enantiomeren können in an sich bekannter Weise (beispielsweise durch Herstellung und Trennung entsprechender diastereoisomerer Verbindungen) separiert werden. Vorzugsweise erfolgt eine Enantiomerentrennung auf Stufe der Ausgangsverbindungen der Formel III (siehe beigefügtes Formelblatt). Alternativ können enantiomerenreine Ausgangsverbindungen der Formel III auch über asymmetrische Synthesen dargestellt werden.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 und R6 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 und R6 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, cyclokondensiert und gewünschtenfalls anschließend erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Salze der Verbindungen der Formel I in die freien Verbindungen überführt.

Gewünschtenfalls können erhaltene Verbindungen der Formel I durch Derivatisierung in weitere Verbindungen der Formel I übergeführt werden. Beispielsweise können aus Verbindungen der Formel I, worin R7 eine Estergruppe darstellt durch saure oder alkalische Verseifung die entsprechenden Säuren erhalten werden, durch Umsetzung mit Aminen der Formel HN(R72)R73 die entsprechenden Amide dargestellt werden oder auch durch Umesterung von Estern der Formel I bzw. durch Veresterung von Säuren der Formel I entsprechende Ester hergestellt werden. Die Umsetzungen erfolgen zweckmäßigerweise analog dem Fachmann bekannter Methoden, z.B. so wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben.

Die Cyclokondensation erfolgt auf eine dem Fachmann an sich bekannte Weise gemäß Bischler-Napieralski (z.B. so, wie in J. Chem. Soc., 1956, 4280-4282 beschrieben) in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, wie beispielsweise Polyphosphorsäure, Phosphorpentachlorid, Phosphorpentoxid oder bevorzugt Phosphoroxyltrichlorid, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff wie Chloroform, oder in einem cyclischen Kohlenwasserstoff wie Toluol oder Xylol, oder einem sonstigen inerten Lösungsmittel wie Acetonitril, oder ohne weiteres Lösungsmittel unter Verwendung eines Überschusses an Kondensationsmittel, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungs- bzw. Kondensationsmittels.



Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

Salze erhält man durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Methanol, Ethanol, Isopropanol), das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base anschließend zugegeben wird. Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung bzw. durch Ansäuern in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

Verbindungen der Formel II (siehe beigegefügtes Formelblatt), worin R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 und R6 die oben angegebenen Bedeutungen haben, sind aus den entsprechenden Verbindungen der Formel III (siehe beigegefügtes Formelblatt), worin R1, R2, R3, R31, R4, R5 und R51 die oben angegebenen Bedeutungen haben, durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel R6-CO-X, worin R6 die oben angegebene Bedeutung hat und X eine geeignete Abgangsgruppe, vorzugsweise ein Chloratom darstellt, zugänglich. Beispielsweise wird die Benzoylierung wie in den nachfolgenden Beispielen oder wie in J. Chem. Soc. (C), 1971, 1805-1808 beschrieben durchgeführt.

Verbindungen der Formel R6-CO-X und Verbindungen der Formel III sind entweder bekannt oder können auf bekannte Weise hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel III lassen sich z.B. aus Verbindungen der Formel IV (siehe beigegefügtes Formelblatt), worin R1, R2, R3, R31, R4, R5 und R51 die oben genannten Bedeutungen haben, durch Reduktion der Nitrogruppe darstellen.

Die Reduktion erfolgt auf eine dem Fachmann bekannte Weise, beispielsweise so wie in J. Org. Chem. 1962, 27, 4426 oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben. Vorzugsweise erfolgt die Reduktion durch katalytische Hydrierung, z.B. in Gegenwart von Raney-Nickel, in einem niederen Alkohol wie Methanol oder Ethanol bei Raumtemperatur und unter Normal- oder erhöhtem Druck. Gewünschtenfalls kann dem Lösungsmittel eine katalytische Menge einer Säure, wie beispielsweise Salzsäure zugesetzt werden.

Die Gewinnung enantiomerenreiner Verbindungen der Formel III erfolgt auf eine dem Fachmann bekannte Weise z.B. über Salzbildung der racemischen Verbindungen der Formel III mit optisch aktiven Carbonsäuren.

Alternativ lassen sich enantiomerenreine Verbindungen der Formel III auch durch asymmetrische Synthese ausgehend von Verbindungen der Formel IVa (siehe beigefügtes Formelblatt) nach Iminbildung mit optisch aktiven Aminen (z.B. R-(+)-1-Phenethylamin und S-(-)-1-Phenethylamin) durch Hydrierung und anschließende reduktive Spaltung des erhaltenen sekundären Amins gewinnen (z.B. wie in Arch. Pharm. 1989, 322, 187 oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben).

Verbindungen der Formel IVa können beispielsweise ausgehend von Verbindungen der Formel IV in einer dem Fachmann bekannten Weise (z.B. so wie in Tetrahedron 1968, 24, 6583 oder wie in den Beispielen beschrieben) erhalten werden.

Die Verbindungen der Formel IV (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R1, R2, R3, R31 und R4 die oben angegebenen Bedeutungen haben und R5 und R51 Wasserstoff bedeuten, sind entweder bekannt oder können aus entsprechenden Verbindungen der Formel IV, worin R5 und R51 gemeinsam eine weitere Bindung bedeuten, hergestellt werden. Die Reaktion kann auf eine dem Fachmann bekannte Weise erfolgen, vorzugsweise durch Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators, wie beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, z.B. so wie in J. Chem. Soc.(C), 1971, 1805-1808 oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben.

Die Verbindungen der Formel IV, worin R5 und R51 gemeinsam eine weitere Bindung bedeuten, sind entweder bekannt oder können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel V (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R1 und R2 die oben genannten Bedeutungen haben, mit Verbindungen der Formel VI (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R3, R31 und R4 die oben genannten Bedeutungen besitzen, erhalten werden.

Die Cycloaddition erfolgt dabei auf eine dem Fachmann bekannte Weise gemäß Diels-Alder, z.B. so wie in J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 oder in J. Org. Chem. 1952, 17, 581 oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben.

Bei der Cycloaddition erhaltene Verbindungen der Formel IV, worin der Phenylring und die Nitrogruppe trans-ständig zueinander sind, können in einer dem Fachmann bekannten Weise in die entsprechenden cis-Verbindungen übergeführt werden z.B. so wie in J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 oder wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben.

Die Verbindungen der Formel VI und V sind entweder bekannt oder können auf bekannte Weise hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel V können beispielsweise auf eine dem Fachmann bekannte Weise aus entsprechenden Verbindungen der Formel VII, so wie z.B. in J. Chem. Soc. 1951, 2524 oder in J. Org. Chem. 1944, 9, 170 oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben, hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel VII (siehe beigegefügtes Formelblatt), worin R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, sind entweder bekannt oder können auf eine dem Fachmann bekannte Weise, so wie z.B. in Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1925, 58, 203 oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben, hergestellt werden.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung ohne sie einzuschränken. Ebenso können weitere Verbindungen der Formeln I, deren Herstellung nicht explizit beschrieben ist, in analoger oder in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise unter Anwendung üblicher Verfahrenstechniken hergestellt werden.

In den Beispielen steht Schmp. für Schmelzpunkt, d.Th. für der Theorie, Sdp. für Siedepunkt, h für Stunde(n), RT für Raumtemperatur, SF für Summenformel, MG für Molgewicht, Ber. für Berechnet, Gef. für Gefunden. Die in den Beispielen genannten Verbindungen und ihre Salze sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung.

### Beispiele

#### Endprodukte

1. (+/-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

1,8 g (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamid werden in 50 ml Acetonitril und 1,0 ml Phosphoroxychlorid gelöst und 8 h bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird aus Essigsäureethylester/Petroläther umkristallisiert. Man erhält 660 mg (38,6 % d.Th.) der Titelverbindung mit Schmp.: 121,5-122,5°C.

SF: C<sub>23</sub> H<sub>25</sub> N O<sub>4</sub>; MG: 379,46

Elementaranalyse: Ber.: C 72,80 H 6,64 N 3,69

Gef.: C 72,70 H 6,61 N 3,58

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen entsprechenden Ausgangsverbindungen erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel 1:

2. (+/-)-cis-8,9-Diethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: 136-137°C, Ausbeute 59,8 % d.Th.

SF: C<sub>25</sub> H<sub>29</sub> N O<sub>4</sub>; MG: 407,51

Elementaranalyse: Ber.: C 73,69 H 7,18 N 3,44

Gef.: C 73,83 H 7,27 N 3,59

3. (+/-)-cis-9-Difluormethoxy-8-methoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: 126-127°C, Ausbeute 34,5 % d.Th.

SF: C<sub>23</sub> H<sub>23</sub> F<sub>2</sub> N O<sub>4</sub>; MG: 415,44

Elementaranalyse: Ber.: C 66,50 H 5,58 N 3,37 F 9,15

Gef.: C 66,59 H 5,55 N 3,36 F 9,21

4. (+/-)-cis-9-Ethoxy-8-methoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridin

Schmp.: 143,5-144,5°C; Ausbeute: 88,6 % d.Th.

SF: C<sub>24</sub> H<sub>27</sub> N O<sub>4</sub>; MG: 393,48

Elementaranalyse: Ber.: C 73,26 H 6,92 N 3,56

Gef.: C 73,24 H 6,92 N 3,70

5. (+/-)-cis-8-Ethoxy-9-methoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridin

Schmp.: 123-124,5°C; Ausbeute: 81,9 % d.Th.

SF: C<sub>24</sub> H<sub>27</sub> N O<sub>4</sub>; MG: 393,48

Elementaranalyse: Ber.: C 73,26 H 6,92 N 3,56

Gef.: C 73,37 H 6,97 N 3,56

6. (+/-)-cis-8,9-Diethoxy-6-[3-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Öl; Ausbeute: 40,4 % d.Th.

SF: C<sub>25</sub> H<sub>29</sub> N O<sub>4</sub>; MG: 407,51

Elementaranalyse: Ber.: C 73,69 H 7,17 N 3,44

Gef.: C 73,10 H 7,10 N 3,33

7. (+/-)-cis-8,9-Diethoxy-6-[2-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Öl; Ausbeute: 19,2 % d.Th.

SF: C<sub>25</sub> H<sub>29</sub> N O<sub>4</sub>; MG: 407,51

Elementaranalyse x 0,5 H<sub>2</sub>O: Ber.: C 72,79 H 7,26 N 3,36

Gef.: C 71,90 H 7,26 N 3,20

8. (+/-)-trans-8,9-Dimethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: 212-214°C; Ausbeute: 52,7 % d.Th.

SF: C<sub>23</sub> H<sub>25</sub> N O<sub>4</sub>; MG: 379,46

Elementaranalyse: Ber.: C 72,80 H 6,64 N 3,69

Gef.: C 72,69 H 6,68 N 3,67

9. **(-)-cis-8,9-Diethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin**

Schmp.: 92-95°C; Ausbeute: 46,6 % d.Th.

SF: C<sub>25</sub> H<sub>29</sub> N O<sub>4</sub>; MG: 407,51

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20}$  -61,26° (c = 0,475, Ethanol)

Elementaranalyse: Ber.: C 73,69 H 7,17 N 3,44  
Gef.: C 73,55 H 7,25 N 3,35

10. **(+)-cis-8,9-Diethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin**

Schmp.: 92-125°C; Ausbeute: 48,2 % d.Th.

SF: C<sub>25</sub> H<sub>29</sub> N O<sub>4</sub>; MG: 407,51

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20}$  +60,08° (c = 0,23, Ethanol)

Elementaranalyse: Ber.: C 73,69 H 7,17 N 3,44  
Gef.: C 73,66 H 7,20 N 3,60

11. **(-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin**

Erstarrendes Öl; Ausbeute: 58,1 % d.Th.

SF: C<sub>23</sub> H<sub>25</sub> N O<sub>4</sub>; MG: 379,46

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20}$  -90,0° (c = 0,2, Ethanol)

Elementaranalyse: Ber.: C 72,80 H 6,64 N 3,69  
Gef.: C 72,80 H 6,90 N 3,54

12. **(+)-cis-8,9-Dimethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin**

Erstarrendes Öl; Ausbeute: 86,9 % d.Th.

SF: C<sub>23</sub> H<sub>25</sub> N O<sub>4</sub>; MG: 379,46

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20}$  +83,9° (c = 0,2, Ethanol)

Elementaranalyse: Ber.: C 72,80 H 6,64 N 3,69  
Gef. C 72,99 H 6,73 N 3,66

13. (+/-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-[4-cyclopropylmethoxycarbonyl]phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

2,0 g (+/-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-(4-carboxyphenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin werden in 12,0 ml Cyclopropylmethanol suspendiert, mit 1,0 ml Thionylchlorid versetzt und 4 Tage bei 50°C gerührt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand zwischen Essigsäureethylester und verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhält 1,33 g (63,7 % d.Th.) der Titelverbindung mit Schmp.: 147-148°C.

SF: C<sub>26</sub> H<sub>29</sub> N O<sub>4</sub>; MG: 419,53

Elementaranalyse : Ber.: C 74,44 H 6,97 N 3,34

Gef.: C 74,13 H 6,84 N 3,48

14. (+/-)-cis-6-(4-Carboxyphenyl)-8,9-diethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridin-hydrochlorid

220 mg (+/-)-cis-8,9-Diethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin werden in 3,0 ml konz. Salzsäure und 5,0 ml Wasser gelöst und 4 h bei 80°C gerührt. Der beim Abkühlen entstehende Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 135 mg (58,1 % d.Th.) der Titelverbindung mit Schmp.: 269°C.

SF: C<sub>24</sub> H<sub>27</sub> N O<sub>4</sub> x HCl; MG: 429,95

Elementaranalyse: Ber.: C 67,05 H 6,56 Cl 8,25 N 3,26

Gef.: C 66,90 H 6,51 Cl 8,22 N 3,11

Ausgehend von den vorstehend beschriebenen entsprechenden Ausgangsverbindungen erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel 14:

15. (+/-)-cis-6-(4-Carboxyphenyl)-8,9-dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridin-hydrochlorid

Schmp. 220°C (Zers.); Ausbeute 65 % d.Th.

SF: C<sub>22</sub> H<sub>23</sub> N O<sub>4</sub> x HCl; MG: 401,89

Elementaranalyse: Ber.: C 65,75 H 6,02 Cl 8,82 N 3,48

Gef.: C 65,63 H 6,06 Cl 8,58 N 3,60

16. (+/-)-cis-6-(4-Carboxyphenyl)-9-ethoxy-8-methoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin-hydrochlorid

Schmp.: 180°C (Zers.); Ausbeute: 53,4 % d.Th.

SF: C<sub>23</sub> H<sub>25</sub> N O<sub>4</sub> x HCl; MG: 415,92

Elementaranalyse x 2,5 H<sub>2</sub>O: Ber.: C 59,93 H 6,78 N 3,03 Cl 7,68

Gef.: C 59,70 H 6,57 N 3,18 Cl 7,71

17. (+/-)-cis-6-(4-Carboxyphenyl)-8-ethoxy-9-methoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin-hydrochlorid

Schmp.: > 250°C, Ausbeute: 32,4 % d.Th.

SF: C<sub>23</sub> H<sub>25</sub> N O<sub>4</sub> x HCl, MG: 415,92

Elementaranalyse: Ber.: C 66,42 H 6,30 N 3,37 Cl 8,52

Gef.: C 66,37 H 6,31 N 3,24 Cl 8,79

18. (+/-)-cis-6-(3-Carboxyphenyl)-8,9-diethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin-hydrochlorid

Schmp.: 259-260°C, Ausbeute: 32,6 % d.Th.

SF: C<sub>24</sub> H<sub>27</sub> N O<sub>4</sub> x HCl; MG: 429,95

Elementaranalyse: Ber.: C 67,05 H 6,56 N 3,26 Cl 8,25

Gef.: C 67,05 H 6,67 N 3,19 Cl 8,22

19. (+/-)-cis-6-(4-Carboxyphenyl)-9-difluormethoxy-8-methoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin-hydrochlorid

Schmp.: 170°C (Zers.), Ausbeute: 69,8 % d.Th.

SF: C<sub>22</sub> H<sub>21</sub> F<sub>2</sub> N O<sub>4</sub> x HCl, MG: 437,88

Elementaranalyse x C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH: Ber.: C 59,57 H 5,83 N 2,89 F 7,85 Cl 7,33

Gef.: C 59,39 H 5,76 N 2,65 F 8,00 Cl 7,10

20. (+/-)-cis-6-[4-(N-Methylaminocarbonyl)phenyl]-8,9-dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

680 mg (+/-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin werden mit 25 mg Natriumcyanid in 13 ml 9 molarer Methylamin-Lösung in Ethanol im Autoklaven 10 h auf 90°C erwärmt. Die Lösung wird im Vakuum eingengt, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet,



das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Diethylether ausgerührt, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 380 mg (56,1 % d.Th.) der Titelverbindung mit Schmp. 209-211°C.

SF: C<sub>23</sub> H<sub>26</sub> N<sub>2</sub> O<sub>3</sub>; MG: 378,48

Elementaranalyse: Ber.: C 72,99 H 6,92 N 7,40

Gef.: C 72,64 H 6,99 N 7,44

### Ausgangsverbindungen

#### A1. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamid

2,6 g (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol werden in 20 ml Methylenchlorid und 1 ml Triethylamin gelöst. Man tropft bei RT innerhalb von 3 h eine Lösung von 2,4 g 4-Methoxycarbonylbenzoesäurechlorid in 30 ml Methylenchlorid zu, extrahiert nach 1 h Rühren mit je 50 ml Wasser, 2N Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals Wasser. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und aus Essigsäureethylester kristallisiert. Man erhält 2,0 g (45,5 % d.Th.) der Titelverbindung mit Schmp. 139-143°C.

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen entsprechenden Ausgangsverbindungen erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel A1:

#### A2. (+/-)-cis-N-[2-(3-Difluormethoxy-4-methoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxy-carbonylbenzamid

Öl; Ausbeute 96,5 % d.Th.

#### A3. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamid

Öl; Ausbeute 58,7 % d.Th.

#### A4. (+/-)-cis-N-[2-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamid

Schmp.: 151,5-152,5°C; Ausbeute: 78,9 % d.Th.

#### A5. (+/-)-cis-N-[2-(2-Ethoxy-3-methoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamid

Schmp.: 126,5-127,5°C, Ausbeute: 58,7 % d.Th.

**A6. (+/-)-cis-N-[2-(2,3-Diethoxyphenyl)cyclohexyl]-3-methoxycarbonylbenzamid**

Öl; Ausbeute: 96,27 % d.Th.

**A7. (+/-)-cis-N-[2-(2,3-Diethoxyphenyl)cyclohexyl]-2-methoxycarbonylbenzamid**

Schmp.: 144-144,5°C; Ausbeute: 59,6 % d.Th.

**A8. (+/-)-trans-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamid**

Schmp.: 189-193°C, Ausbeute: 48,0 % d.Th.

**A9. (-)-cis-N-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamid**

Schmp.: 122-124°C, Ausbeute: 80,15 % d.Th.

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20}$  -137,3° (c = 0,11, Ethanol)

**A10. (+)-cis-N-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamid**

Schmp.: 123-125°C, Ausbeute: 86,75 % d.Th.

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20}$  +134,8° (c = 0,135, Ethanol)

**A11. (-)-cis-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamid**

Schmp.: 154,5-156°C, Ausbeute: 85,2 % d.Th.

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20}$  -167,7° (c = 0,2, Ethanol)

**A12. (+)-cis-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamid**

Schmp.: 153,5-154,5°C, Ausbeute: 85,1 % d.Th.

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20}$  +165° (c = 0,2, Ethanol)

**B1. (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol**

8,5 g (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzol werden in 400 ml Methanol gelöst und bei RT innerhalb von 8 h portionsweise mit 7 ml Hydrazinhydrat und 2,5 g Raney-Nickel versetzt. Nach Rühren über Nacht bei RT wird das Reaktionsgemisch filtriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel mit einer Mischung aus Toluol/ Essigsäureethylester/Triethylamin = 4/2/0,5 chromatographiert.

Öl; Ausbeute 74,4 % d.Th.

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen Ausgangsverbindungen erhält man entsprechend der Arbeitsweise nach Beispiel B1:

**B2. (+/-)-trans-1,2-Dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol**

Öl; Ausbeute: 65,9 % d.Th.

**B3. (+/-)-cis-1,2-Diethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol**

Öl; Ausbeute 42,8 % d.Th.

**B4. (+/-)-cis-2-Difluormethoxy-1-methoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol**

14,6 g (+/-)-cis-2-Difluormethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol werden in 170 ml Ethanol gelöst, mit 3,0 g Raney-Nickel versetzt und bei 50 bar Wasserstoffdruck 9 Tage im Autoklaven hydriert. Die Suspension wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über Kieselgel mit einer Mischung aus Toluol/Dioxan/Triethylamin 3/1/0,5 chromatographiert. Nach Eindampfen entsprechender Fraktionen erhält man 3,4 g (25,7 % d.Th.) der Titelverbindung als Öl.

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen entsprechenden Ausgangsverbindungen erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel B4:

**B5. (+/-)-cis-2-Ethoxy-1-methoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol**

Öl; Ausbeute quantitativ

**B6. (+/-)-cis-1-Ethoxy-2-methoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol**

Öl; Ausbeute quantitativ

**B7. (-)-cis-1,2-Diethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol-Hydrochlorid**

2,2 g (-)-cis-1,2-Diethoxy-4-[2-(1-phenylethyl)aminocyclohexyl]benzol werden in 50 ml Ethanol suspendiert, mit 270 mg 10%iger Palladiumkohle versetzt und bei 50°C und 50 bar Wasserstoffdruck 6 Tage hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird die Lösung unter vermindertem Druck aufkonzentriert und das kristallisierende Produkt abgesaugt und getrocknet.

Schmp.: 145-147°C ; Ausbeute: 59,0 % d.Th.

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20}$  -80° (c = 0,12, Ethanol)

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen entsprechenden Ausgangsverbindungen erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel B7:

**B8. (+)-cis-1,2-Diethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol-Hydrochlorid**

Schmp.: 149-151°C ; Ausbeute: 52,9 % d.Th.

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20}$  +70° (c = 0,21, Ethanol)

**B9. (-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol**

12,0 g (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol und 6,2 g (-)-Mandelsäure werden in 420 ml Dioxan und 60 ml Tetrahydrofuran gelöst und über Nacht bei RT gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt, getrocknet, mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Man erhält 4,8 g (40,0 % d.Th.) der Titelverbindung mit Schmp.: 80-81,5°C.

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20}$  -58,5° (c = 1, Ethanol).

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen entsprechenden Ausgangsverbindungen erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel B9:

**B10. (+)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol**

Schmp.: 68-69°C; Ausbeute 37,2 % d.Th.

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20}$  +59,2° (c = 1, Ethanol)

**C1. (-)-cis-1,2-Diethoxy-4-[2-(1-phenylethyl)aminocyclohexyl]benzol**

4,0 g 2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexanon, 2,0 ml R-(+)-1-Phenethylamin und 20 mg Toluolsulfonsäure werden in 150 ml Toluol gelöst und am Wasserabscheider 18 h unter Rückfluß erwärmt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingengt, der Rückstand in 200 ml Ethanol aufgenommen, mit 5 g ethanolfuchtem Raney Nickel versetzt und bei RT und 30-60 bar Wasserstoffdruck 10 Tage hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, engt die Lösung unter vermindertem Druck ein und chromatographiert den Rückstand über Kieselgel mit einem Gemisch aus Toluol/Dioxan/Triethylamin im Verhältnis 20/2/1. Nach Einengen der entsprechenden Eluatfraktionen erhält man 2,15 g (38,4 % d.Th.) der Titelverbindung als Öl.

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} -3,7^\circ$  (c = 0,27, Ethanol)

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen entsprechenden Ausgangsverbindungen erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel C1:

**C2. (+)-cis-1,2-Diethoxy-4-[2-(1-phenylethyl)aminocyclohexyl]benzol**

Ausgehend von 2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexanon und S-(-)-1-Phenethylamin erhält man die Titelverbindung als Öl.

Ausbeute: 64,6 % d.Th.

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} +7,1^\circ$  (c = 0,56, Ethanol)

**D1. 2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexanon**

10,2 g 2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohex-4-enon in 600 ml Tetrahydrofuran werden mit 1,5 ml konz. Salzsäure und 400 mg 10%iger Palladiumkohle versetzt und hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen der Lösung unter vermindertem Druck wird der Rückstand über Kieselgel mit einem Gemisch aus Petrolether/Essigsäureethylester im Verhältnis 2/1 chromatographiert. Nach Einengen der entsprechenden Eluatfraktionen erhält man 8,25 g (80,9 % d.Th.) der Titelverbindung als erstarrendes Öl.

**E1. 2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohex-4-enon**

15,0 g (+/-)-trans-1,2-Diethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol werden in 375 ml Ethanol gelöst und in 42 ml 20%ige Natriumethylatlösung getropft. Nach 20 min Rühren bei RT wird in eine eiskühlte Lösung aus 67,5 ml konz. Salzsäure und 1,35 g Harnstoff in 225 ml Wasser und 170 ml Ethanol getropft. Die Lösung wird mit Wasser/Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Natriumsulfat

getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester im Verhältnis 2/1 chromatographiert. Nach Einengen der entsprechenden Eluatfraktionen erhält man 10,33 g (77,1 % d.Th.) der Titelverbindung als Öl.

**F1. (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzol**

8,4 g (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol werden in 450 ml Methanol gelöst, mit 2 ml konz. Salzsäure versetzt und nach Zugabe von 500 mg Pd/C 10 %ig hydriert. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingeengt. Schmp.: 84-86,5°C; Ausbeute quantitativ.

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen entsprechenden Ausgangsverbindungen erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel F1:

**F2. (+/-)-cis-1,2-Diethoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzol**

Öl; Ausbeute 96,5 % d.Th.

**F3. (+/-)-trans-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzol**

Öl; Ausbeute: 47,0 % d.Th.

**G1. (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol**

10,0 g (+/-)-trans-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol und 20,0 g Kaliumhydroxid werden in 150 ml Ethanol und 35 ml Dimethylformamid gelöst. Anschließend wird eine Lösung von 17,5 ml konz. Schwefelsäure in 60 ml Ethanol so zugetropft, daß die Innentemperatur 4°C nicht übersteigt. Nach 1 h Rühren wird auf 1 l Eiswasser gegeben, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 82,5-84°C; Ausbeute 86 % d.Th.

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen entsprechenden Ausgangsverbindungen erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel G1:

**G2. (+/-)-cis-2-Difluormethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol**

Öl; Ausbeute quantitativ

**G3. (+/-)-cis-1,2-Diethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol**

Öl; Ausbeute 96,5 % d.Th.

**G4. (+/-)-cis-2-Ethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol**

Schmp.: 66-67°C; Ausbeute: 97,2 %

**G5. (+/-)-cis-1-Ethoxy-2-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol**

Schmp.: 96-97°C; Ausbeute 95,8 % d.Th.

**H1. (+/-)-trans-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol**

50,0 g 3,4-Dimethoxy- $\omega$ -nitrostyrol und 1,0 g (9,1 mmol) Hydrochinon werden in 200 ml abs. Toluol suspendiert und bei -70°C mit 55,0 g (1,02 mol) flüssigem 1,3-Butadien versetzt. Die Mischung wird im Autoklaven 6 Tage bei 160°C gerührt und dann abgekühlt. Ein Teil des Lösungsmittels wird am Rotationsverdampfer entfernt, der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und in Ethanol umkristallisiert. Schmp.: 113,5-115,5°C; Ausbeute 76,3 % d.Th.

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen entsprechenden Ausgangsverbindungen erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel H1:

**H2. (+/-)-trans-2-Difluormethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol**

Schmp.: 100-102°C; Ausbeute 62,3 % d.Th.

**H3. (+/-)-trans-1,2-Diethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol**

Schmp.: 80-81,5°C; Ausbeute 59,8 % d.Th.

**H4. (+/-)-trans-2-Ethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol**

Schmp.: 129-130°C; Ausbeute: 75,7 % d.Th.

**H5. (+/-)-trans-1-Ethoxy-2-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol**

Schmp.: 70,5-72°C; Ausbeute: 66,8 % d.Th.

**11. 3,4-Dimethoxy- $\omega$ -nitrostyrol**

207,0 g 3,4-Dimethoxybenzaldehyd, 100,0 g Ammoniumacetat und 125 ml Nitromethan werden in 1,0 l Eisessig 3–4 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen im Eisbad wird der Niederschlag abgesaugt, mit Eisessig und Petroläther nachgespült und getrocknet. Schmp.: 140–141°C. Ausbeute: 179,0 g (68,5 % d.Th.) .

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen oder literaturbekannten Ausgangsverbindungen erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel 11:

**12. 3-Difluormethoxy-4-methoxy- $\omega$ -nitrostyrol**

Schmp.: 120–123°C; Ausbeute 24,8 % d.Th.

**13. 3,4-Diethoxy- $\omega$ -nitrostyrol**

Schmp.: 136–136,5°C; Ausbeute: 76,2 % d.Th.

**14. 3-Ethoxy-4-methoxy- $\omega$ -nitrostyrol**

Schmp.: 132–133°C; Ausbeute: 70,3 % d.Th.

**15. 4-Ethoxy-3-methoxy- $\omega$ -nitrostyrol**

Schmp.: 147–148,5°C; Ausbeute: 68,6 % d.Th.

**J. 3-Difluormethoxy-4-methoxybenzaldehyd**

In eine Mischung von 200 g Isovanillin, 6,7 g Benzyltrimethylammonium-chlorid, 314 g 50-proz. Natronlauge und 2 l Dioxan wird unter starkem Rühren ca. 2 h Chlordifluormethan eingeleitet. Anschließend wird die Mischung zwischen Eiswasser und Ethylacetat verteilt, die organische Phase abgetrennt, die wäßrige Phase 2 mal mit Ethylacetat ausgerührt, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Zur Entfernung von nicht umgesetztem Isovanillin wird das Öl an neutralem Kieselgel mit Toluol chromatographiert. Nach dem Eindampfen des Eluats erhält man 249 g 3-Difluormethoxy-4-methoxybenzaldehyd als Öl.



### Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Als selektive Zyklisch-Nukleotid Phosphodiesterase (PDE) Inhibitoren (und zwar des Typs IV) eignen sie sich einerseits als Bronchialtherapeutika (zur Behandlung von Atemwegsobstruktionen aufgrund ihrer dilatierenden aber auch aufgrund ihrer atemfrequenz- bzw. atemantriebssteigernden Wirkung) und zur Behebung von erektiler Dysfunktion aufgrund der gefäßdilatierenden Wirkung, andererseits jedoch vor allem zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere entzündlicher Natur, z.B. der Atemwege (Asthma-Prophylaxe), der Haut, des Darms, der Augen, des zentralen Nervensystems und der Gelenke, die vermittelt werden durch Mediatoren, wie Histamin, PAF (Plättchen-aktivierender Faktor), Arachidonsäure-Abkömmlinge wie Leukotriene und Prostaglandine, Zytokine, Interleukine, Chemokine, alpha-, beta- und gamma-Interferon, Tumornekrosisfaktor (TNF) oder Sauerstoff-Radikale und Proteasen. Hierbei zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine geringe Toxizität, eine gute enterale Resorption (hohe Bioverfügbarkeit), eine große therapeutische Breite und das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen aus.

Aufgrund ihrer PDE-hemmenden Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Human- und Veterinärmedizin als Therapeutika eingesetzt werden, wobei sie beispielsweise zur Behandlung und Prophylaxe folgender Krankheiten verwendet werden können: Akute und chronische (insbesondere entzündliche und allergeninduzierte) Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale); Dermatosen (vor allem proliferativer, entzündlicher und allergischer Art) wie beispielsweise Psoriasis (vulgaris), toxisches und allergisches Kontaktekzem, atopisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem, Lichen simplex, Sonnenbrand, Pruritus im Genitoanalbereich, Alopecia areata, hypertrophe Narben, diskolder Lupus erythematodes, follikuläre und flächenhafte Pyodermien, endogene und exogene Akne, Akne rosacea sowie andere proliferative, entzündliche und allergische Hauterkrankungen; Erkrankungen, die auf einer überhöhten Freisetzung von TNF und Leukotrienen beruhen, so z.B. Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (Rheumatoide Arthritis, Rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis und andere arthritische Zustände), Erkrankungen des Immunsystems (AIDS, Multiple Sklerose), Erscheinungsformen des Schocks [septischer Schock, Endotoxinschock, gram-negative Sepsis, Toxisches Schock-Syndrom und das ARDS (adult respiratory distress syndrom)] sowie generalisierte Entzündungen im Magen-Darm Bereich (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa); Erkrankungen, die auf allergischen und/oder chronischen, immunologischen Fehlreaktionen im Bereich der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (Nasennebenhöhlen, Augen) beruhen, wie beispielsweise allergische Rhinitis/Sinusitis, chronische Rhinitis/Sinusitis, allergische Conjunctivitis sowie Nasenpolypen; aber auch Erkrankungen des Herzens, die durch PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise Herzinsuffizienz, oder Erkrankungen, die aufgrund der gewebsrelaxierenden Wirkung der PDE-Hemmstoff-

fe behandelt werden können, wie beispielsweise erektile Dysfunktion oder Koliken der Nieren und der Harnleiter im Zusammenhang mit Nierensteinen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren einschließlich Menschen, die an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Säugetier eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten.

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiemittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt auch inhalativ appliziert. Hierzu werden diese entweder direkt als Pulver (vorzugsweise in mikronisierter Form) oder durch Vernebeln von Lösungen oder Suspensionen, die sie enthalten, verabreicht. Bezüglich der Zubereitungen und Darreichungsformen wird beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen.

Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die Herstellung der Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugs-

weise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Die Dosierung der Wirkstoffe erfolgt in der für PDE-Hemmstoffe üblichen Größenordnung. So enthalten topische Applikationsformen (wie z.B. Salben) für die Behandlung von Dermatosen die Wirkstoffe in einer Konzentration von beispielsweise 0,1-99 %. Die Dosis für die Inhalative Applikation beträgt üblicherweise zwischen 0,01 und 1 mg pro Sprühstoß. Die übliche Dosis bei systemischer Therapie p.o. oder i.v. liegt zwischen 0,1 und 200 mg pro Applikation.

### **Biologische Untersuchungen**

Bei der Untersuchung der PDE IV-Hemmung auf zellulärer Ebene kommt der Aktivierung von Entzündungszellen besondere Bedeutung zu. Als Beispiel sei die FMLP (N-formyl-methionylleucyl-phenylalanin)-induzierte Superoxid-Produktion von neutrophilen Granulozyten genannt, die als Lumino-verstärkte Chemolumineszenz gemessen werden kann. [Mc Phail LC, Strum SL, Leone PA und Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism. In "Immunology Series" 1992, 57, 47-76; ed. Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)].

Substanzen, welche die Chemolumineszenz sowie die Zytokinsekretion und die Sekretion entzündungssteigernder Mediatoren an Entzündungszellen, insbesondere die neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, die T-Lymphozyten, die Monozyten und die Macrophagen hemmen, sind solche, welche die PDE IV hemmen. Dieses Isoenzym der Phosphodiesterase-Familien ist besonders in Granulozyten vertreten. Dessen Hemmung führt zur Erhöhung der intrazellulären zyklischen AMP-Konzentration und damit zur Hemmung der zellulären Aktivierung. Die PDE IV-Hemmung durch die erfindungsgemäßen Substanzen ist damit ein zentraler Indikator für die Unterdrückung von entzündlichen Prozessen. (Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma?. Biochem Pharmacol 1992, 43, 2041-2051; Torphy TJ et al., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. Thorax 1991, 46, 512-523; Schudt C et al., Zardaverine: a cyclic AMP PDE III/IV inhibitor. In "New Drugs for Asthma Therapy", 379-402, Birkhäuser Verlag Basel 1991; Schudt C et al., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca<sub>i</sub>. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 1991, 344, 682-690; Nielson CP et al., Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocyte respiratory burst. J Allergy Clin Immunol 1990, 86, 801-808; Schade et al., The specific type III and IV phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppress formation of tumor necrosis factor by macrophages. European Journal of Pharmacology 1993, 230, 9-14).

**Hemmung der PDE IV-Aktivität****Methodik**

Der Aktivitätstest wurde nach der Methode von Bauer und Schwabe durchgeführt, die auf Mikrotiterplatten adaptiert wurde (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1980, 311, 193-198). Hierbei erfolgt im ersten Schritt die PDE-Reaktion. In einem zweiten Schritt wird das entstandene 5'-Nukleotid durch eine 5'-Nukleotidase des Schlangengiftes von *Crotalus Atrox* zum ungeladenen Nukleosid gespalten. Im dritten Schritt wird das Nukleosid auf Ionenaustauschsäulen vom verbliebenen geladenen Substrat getrennt. Die Säulen werden mit 2 ml 30 mM Ammoniumformiat (pH 6,0) direkt in Minivials eluiert, in die noch 2 ml Szintillatorflüssigkeit zur Zählung gegeben wird.

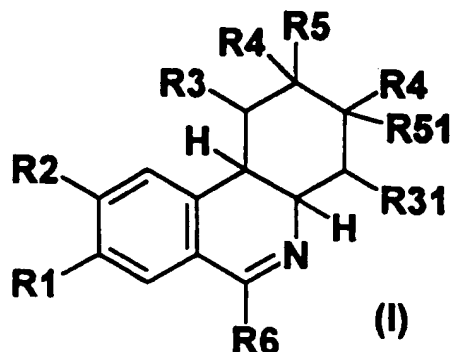
Die für die erfindungsgemäßen Verbindungen ermittelten Hemmwerte ergeben sich aus der folgenden Tabelle A, in der die Nummern der Verbindungen den Nummern der Beispiele entsprechen.

**Tabelle A****Hemmung der PDE IV-Aktivität**

<b>Verbindung</b>	<b>-log IC<sub>50</sub></b>
1	7,39
2	8,84
3	7,73
4	8,73
5	7,02
6	8,14
7	6,34
8	5,92
9	8,52
10	7,48
11	7,52
12	4,95
13	7,39
14	8,27
15	6,81
16	8,66
17	6,79
18	7,69
19	7,55
20	5,18

Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I,



worin

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

oder worin

R1 und R2 gemeinsam eine 1-2C-Alkylendioxygruppe bedeuten,

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R31 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-4C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R7 COOR71 oder CON(R72)R73 bedeutet und

R71 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet und

R72 und R73 unabhängig voneinander

Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeuten,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R31 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-2C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R7 COOR71 oder CON(R72)R73 bedeutet und

R71 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet und

R72 und R73 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-7C-Alkyl bedeuten,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R31 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-2C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R7 COOR71 oder CON(R72)R73 bedeutet und

R71 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet und

R72 und R73 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

**4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen**

**R1 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,**

**R2 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,**

**R3 und R31 Wasserstoff bedeuten,**

**R4 Wasserstoff bedeutet,**

**R5 und R51 Wasserstoff bedeuten,**

**R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei**

**R7 COOR71 oder CON(R72)R73 bedeutet und**

**R71 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,**

**R72 Wasserstoff bedeutet und**

**R73 1-4C-Alkyl bedeutet,**

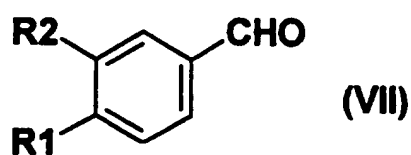
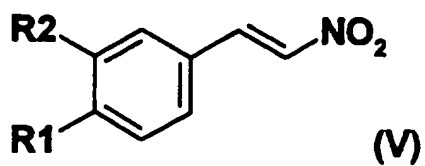
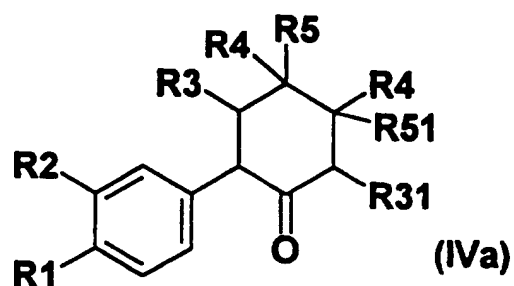
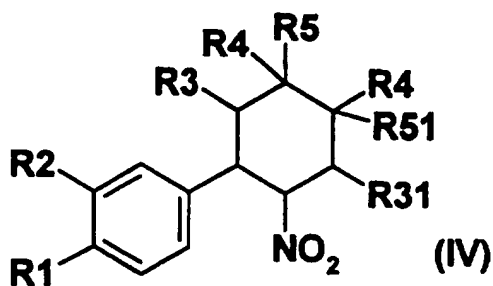
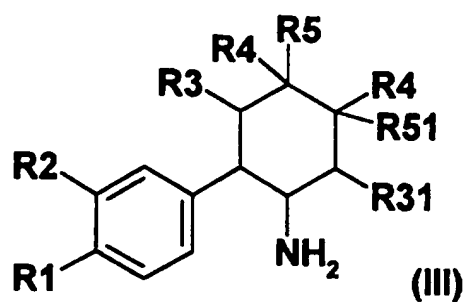
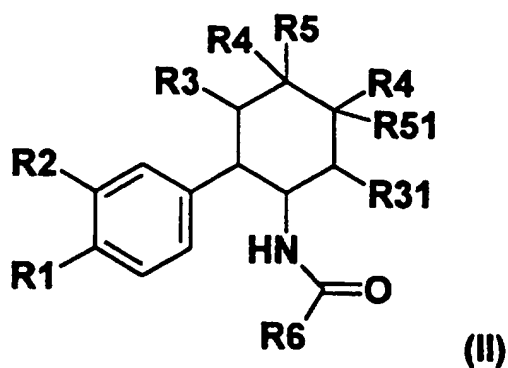
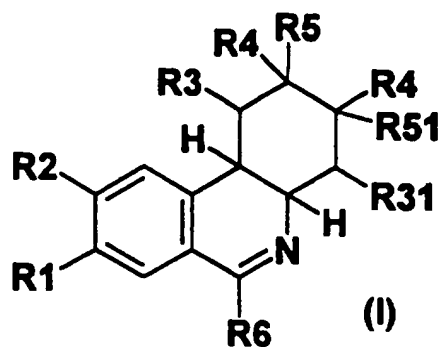
sowie die Salze dieser Verbindungen.

**5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1 zusammen mit pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.**

**6. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Atemwegserkrankungen.**



## FORMELBLATT



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/EP 97/00402

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D221/12 A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 045 171 A (PFIZER INC.) 3 February 1982 see page 5 - page 10, line 5 see page 32, line 28 - page 39 ---	1,5
A	FR 2 144 609 A (SOCIETA DES USINES CHIMIQUES RHONE-POULENC) 16 February 1973 see the whole document ---	1,5
A	JOURNAL OF LIQUID CHROMATOGRAPHY, vol. 13, no. 3, 1990, pages 543-555, XP000196246 MASATAKA MORIYASU ET AL.: "A semicontinuous assay of inhibition of Cyclic-AMP Phosphodiesterase by Benzo[c]phenanthridine alkaloids" see the whole document --- -/--	1,5

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 May 1997

Date of mailing of the international search report

3 0. 05. 97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kyriakakou, G

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.

PCT/EP 97/00402

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT, vol. 72, no. 4, 1939, pages 675-678, XP000196051 SHIGEHICO SUGASAWA ET AL.: "Synthese partiell hydrierter Phenanthridin-Derivate" cited in the application see the whole document -----</p>	1,5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: u Application No

PCT/EP 97/00402

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 45171 A	03-02-82	US 4309545 A	05-01-82
		AR 230988 A	31-08-84
		AT 11775 T	15-02-85
		AU 525944 B	09-12-82
		AU 7343481 A	06-05-82
		CA 1178274 A	20-11-84
		EG 15535 A	30-09-86
		JP 57112372 A	13-07-82
		SU 1217254 A	07-03-86
		US 4351833 A	28-09-82
-----			
FR 2144609 A	16-02-73	AR 193655 A	11-05-73
		AT 317217 A,B	26-08-74
		AU 467171 B	20-11-75
		AU 4432572 A	10-01-74
		BE 786031 A	08-01-73
		CA 980781 A	30-12-75
		CH 540912 A	15-10-73
		DE 2233568 A	25-01-73
		GB 1341809 A	25-12-73
		NL 7209197 A	10-01-73
		SE 382980 B	23-02-76
		US 3822269 A	02-07-74
		ZA 7204665 A	28-03-73
-----			

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07D221/12 A61K31/47

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 045 171 A (PFIZER INC.) 3. Februar 1982 siehe Seite 5 - Seite 10, Zeile 5 siehe Seite 32, Zeile 28 - Seite 39 ---	1,5
A	FR 2 144 609 A (SOCIETA DES USINES CHIMIQUES RHONE-POULENC) 16. Februar 1973 siehe das ganze Dokument ---	1,5
A	JOURNAL OF LIQUID CHROMATOGRAPHY, Bd. 13, Nr. 3, 1990, Seiten 543-555, XP000196246 MASATAKA MORIYASU ET AL.: "A semicontinuous assay of inhibition of Cyclic-AMP Phosphodiesterase by Benzo[c]phenanthridine alkaloids" siehe das ganze Dokument --- -/-	1,5



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Mai 1997

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30.05.97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kyriakakou, G

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen

PCT/EP 97/00402

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT, Bd. 72, Nr. 4, 1939, Seiten 675-678, XP000196051 SHIGEHICO SUGASAWA ET AL.: "Synthese partiell hydrierter Phenanthridin-Derivate" in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----</p>	1,5

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. ales Aktenzeichen

PCT/EP 97/00402

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 45171 A	03-02-82	US 4309545 A	05-01-82
		AR 230988 A	31-08-84
		AT 11775 T	15-02-85
		AU 525944 B	09-12-82
		AU 7343481 A	06-05-82
		CA 1178274 A	20-11-84
		EG 15535 A	30-09-86
		JP 57112372 A	13-07-82
		SU 1217254 A	07-03-86
		US 4351833 A	28-09-82
-----			
FR 2144609 A	16-02-73	AR 193655 A	11-05-73
		AT 317217 A,B	26-08-74
		AU 467171 B	20-11-75
		AU 4432572 A	10-01-74
		BE 786031 A	08-01-73
		CA 980781 A	30-12-75
		CH 540912 A	15-10-73
		DE 2233568 A	25-01-73
		GB 1341809 A	25-12-73
		NL 7209197 A	10-01-73
		SE 382980 B	23-02-76
		US 3822269 A	02-07-74
		ZA 7204665 A	28-03-73
-----			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**